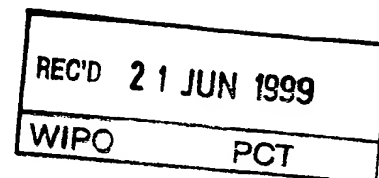


09/719219

FR 99/01389



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**COPIE OFFICIELLE****PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **23 AVR. 1999**

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

SP/11/90

THIS PAGE BLANK (USPTO)

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES

12 JUN 1998

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

98 07439 -

DÉPARTEMENT DE DÉPÔT

DATE DE DÉPÔT

12 JUIN 1998

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention

☐ demande divisionnaire

☐ certificat d'utilité

☐ transformation d'une demande de brevet européen



demande initiale

☐ brevet d'invention

n° du pouvoir permanent

QA 98113/IA

références du correspondant

téléphone

01.47.56.86.81

☐ certificat d'utilité n°

date

Établissement du rapport de recherche

☐ diffère

☒ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance

☐ oui

☒ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

Nouveaux composés diarylsélénures et leur utilisation en médecine humaine ou vétérinaire ainsi qu'en cosmétologie

3 DEMANDEUR (S)

n° SIREN

code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

C.I.R.D. GALDERMA

(CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES GALDERMA)

Forme juridique

G.I.E.

Nationalité (s)

Française

Adresse (s) complète (s)

Sophia Antipolis
635, route des Lucioles
06560 VALBONNE

Pays

FRANCE

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre ☐

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs

☐ oui

☒ non

Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

☐ requise pour la 1ère fois

☐ requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine

numéro

date de dépôt

nature de la demande

7 DIVISIONS

antérieures à la présente demande

n°

date

n°

date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

(nom et qualité du signataire - n° d'inscription)

B. TEZIER HERMAN

B. Tezier Herman

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION

SIGNATURE APRES ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

[Signature]

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

DIVISION ADMINISTRATIVE DES BREVETS

OA 98113/IA

9207439

TITRE DE L'INVENTION :

Nouveaux composés diarylsélénures et leur utilisation en médecine humaine ou vétérinaire ainsi qu'en cosmétologie

LE(S) SOUSSIGNÉ(S)

CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES GALDERMA

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S)

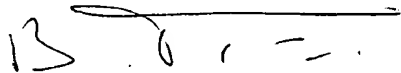
BERNARDON Jean-Michel
21, Chemin Plan Bergier
06650 LE ROURET

DIAZ Philippe
Le Jardin Saint-Antoine
241, route de Saint-Antoine
06200 NICE

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

12/06/1998 - B. TEZIER HERMAN



DOCUMENT CLASSE ET LES MODIFICATIONS

STAMPON D'ÉTAT
DU
CLASSEMENT

5,7

X 5/09/98

SEP. 1998

A.F.L.

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article 28 du décret du 19 septembre 1973, est signalé par la mention "R.M." (revendications modifiées).

NOUVEAUX COMPOSES DIARYLSELENURES ET LEUR UTILISATION EN MEDECINE HUMAINE OU VETERINAIRE AINSI QU'EN COSMETOLOGIE

5

L'invention concerne, à titre de produits industriels nouveaux et utiles, des composés diarylsélénures. Elle concerne également l'utilisation de ces nouveaux composés dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire, ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

10

Les composés selon l'invention ont une activité marquée dans les domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire, et trouvent des applications plus particulièrement dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation, des affections dermatologiques (ou autres) à composante inflammatoire et/ou immunoallergique, et des proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes. Ces composés peuvent en outre être utilisés dans le traitement des maladies de dégénérescence du tissu conjonctif, pour lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique, et traiter les troubles de la cicatrisation. Ils trouvent par ailleurs une application dans le domaine ophtalmologique, notamment dans le traitement des cornéopathies.

15

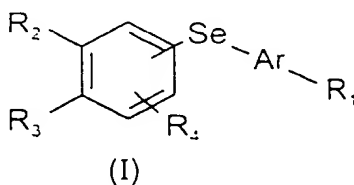
20

On peut également utiliser les composés selon l'invention dans des compositions cosmétiques pour l'hygiène corporelle et capillaire.

25

La présente invention concerne des composés qui peuvent être représentés par la formule générale (I) suivante :

30



dans laquelle :

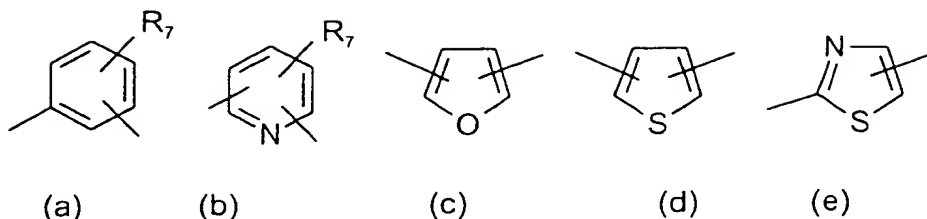
35

- R₁ représente :
- (i) le radical -CH₃
 - (ii) le radical -CH₂-O-R₅
 - (iii) le radical -COR₆

R₅ et R₆ ayant les significations données ci-après,

40

- Ar représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (a)-(e) suivantes :



5 R_7 ayant la signification donnée ci-après,

- R_2 et R_3 identiques ou différents indépendamment représentent un radical choisi parmi :

- 10 (i) un atome d'hydrogène,
 (ii) un radical choisi parmi les radicaux tertibutyle, 1-méthylcyclohexyl, ou 1-Adamantyl,
 (iii) un radical $-OR_8$, R_8 ayant la signification donnée ci-après,
 (iv) un radical polyéther,

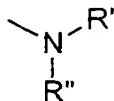
15 étant entendu qu'au moins un des radicaux R_2 ou R_3 représentent un radical (ii),

- R_2 et R_3 pris ensemble peuvent former avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyles et / ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

20 - R_4 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle inférieur, un radical OR_9 , un radical polyéther, ou un radical COR_{10} ,
 R_9 et R_{10} ayant les significations données ci-après,

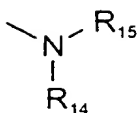
25 - R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, ou un radical COR_{11} ,
 R_{11} ayant la signification donnée ci-après,

30 - R_6 représente un radical choisi parmi :
 (i) un atome d'hydrogène,
 (ii) un radical alkyle inférieur,
 (iii) un radical OR_{12} ,
 R_{12} ayant la signification donnée ci-après,
 (iv) un radical de formule



35 R' et R'' ayant les significations données ci-après,

40 - R_7 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle inférieur, un radical nitro, un radical OR_{13} , un radical polyéther ou un radical de formule suivante :



R_{13} , R_{14} , R_{15} ayant les significations données ci-après,

5 - R_8 et R_9 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical aryle éventuellement substitué, un radical aralkyle éventuellement substitué, un radical monohydroxyalkyle ou polyhydroxyalkyle ou un radical acyle inférieur,

10 - R_{10} et R_{11} , identiques ou différents, représentent un radical alkyle inférieur,

- R_{12} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical aryle ou aralkyle éventuellement substitué, un radical monohydroxyalkyle ou un radical polyhydroxyalkyle,

15 - R' et R'' , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical aryle éventuellement substitué, ou un reste d'acide aminé,

20 ou encore R' et R'' pris ensemble peuvent former avec l'atome d'azote un hétérocycle,

- R_{13} représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle inférieur,

25 - R_{14} et R_{15} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle inférieur,

L'invention vise également les sels des composés de formule (I) lorsque R_1 représente une fonction acide carboxylique et les isomères géométriques et optiques desdits composés de formule (I).

30 Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels, il s'agit de préférence de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, ou encore de zinc ou d'une amine organique.

35 Selon la présente invention on entend par radical alkyle inférieur un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de préférence les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle et tertibutyle.

40 Par radical monohydroxyalkyle, on entend un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone, notamment un radical 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.

Par radical polyhydroxyalkyle, on entend un radical contenant de 2 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles tels que notamment les radicaux 2,3-

dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.

5 Par radical aryle éventuellement substitué, on entend un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle optionnellement protégé sous la forme d'une fonction éther ou acétate, une fonction nitro, ou une fonction amino éventuellement substituée par un groupement alkyl ou acétyl.

10 Par radical aralkyle éventuellement substitué, on entend un radical benzyle ou un radical phénéthyle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un radical hydroxyle optionnellement protégé sous la forme d'une fonction éther ou acétate, une fonction nitro, ou une fonction amino éventuellement substituée par un groupement alkyl ou acétyl.

15 Par radical acyle inférieur, on entend un radical ayant de 1 à 4 atomes de carbone, et de préférence un radical acétyle ou propionyle.

20 Par reste d'acide aminé on entend un reste dérivant par exemple de l'un des 20 acides aminés de configuration L ou D constitutifs de protéines de mammifères.

Par hétérocycle, on entend de préférence un radical pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitué en position 4 par un radical alkyle en C₁-C₆ ou par un mono ou polyhydroxyalkyle tels que définis ci-dessus.

25 Par radical polyéther, on entend un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 atomes d'oxygène ou de soufre, tels que les radicaux méthoxyméthyl éther, méthoxyéthoxyméthyl éther ou méthylthiométhyl éther.

30 Par atome d'halogène, on entend de préférence un atome de fluor, de chlore ou de brome.

35 Selon la présente invention, les composés de formule (I) plus particulièrement préférés sont ceux pour lesquels l'une au moins et de préférence toutes les conditions ci-dessous sont respectées :

- R₁ représente un radical COR₆
 - Ar représente un radical de formule (a) ou (b)
 - R₂ ou R₃ représentent un radical adamantyle ou R₂ et R₃ pris ensemble forment avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons
- 40 éventuellement substitué par des groupes méthyle et / ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre.

Parmi les composés de formule (I) ci-dessus rentrant dans le cadre de la présente invention, on peut citer notamment les suivants :

45 4-(3,5,5,8,8-Pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoate d'éthyle,

Acide 4-(3,5,5,8,8-Pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoïque,
6-(3,5,5,8,8-Pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinate d'éthyle,

- 5 Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-ylselanyl)-nicotinique,
6-(5,5,8,8-Tetraméthyl-3-propoxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinate d'éthyle,

- 10 La présente invention a également pour objet les procédés de préparations des composés de formule (I), en particulier selon le schéma réactionnel donné à la figure 1.

- 15 Les dérivés de formule (I) peuvent être obtenus (FIG. 1) par une suite de réactions comprenant, l'action d'une base lithiée telle que le tBuLi sur le produit (2) dans un solvant comme le THF, suivie de l'addition de sélénium et de la formation du dimère par oxydation en milieu basique (EtOH, NaOH). Le produit (3) obtenu est soumis à l'action du borohydrure de sodium dans un solvant comme l'éthanol puis couplé avec un iodoaryle en présence d'un catalyseur au nickel.

- 20 Lorsque R_1 représente le radical COOH, les composés sont préparés en protégeant R_1 par un groupe protecteur de type alkyle. La saponification de la fonction ester en présence d'une base, telle l'hydroxyde de sodium ou de lithium dans un solvant alcoolique ou dans le THF conduit aux acides correspondants.

- 25 Lorsque R_1 représente un radical alcool, les composés peuvent être obtenus à partir de l'acide par réduction en présence d'hydrure comme l'hydrure de bore. L'alcool peut être éthérifié selon les méthodes classiques.

- 30 Lorsque R_1 représente un radical aldéhyde, les composés peuvent être obtenus par oxydation des alcools correspondants par action d'oxyde de manganèse ou de pyridinium dichromate.

- 35 Lorsque R_1 représente un radical amide, les composés peuvent être obtenus par transformation de l'acide en chlorure d'acide puis par réaction avec une amine appropriée.

- 40 Ces composés se lient aux récepteurs RXRs, les uns possédant une activité agoniste, les autres une activité antagoniste.

- 45 Les propriétés de binding et de transactivation comme agoniste aux récepteurs RXRs peuvent être déterminées par des méthodes connues dans l'art, comme par exemple : LEVIN et al, Nature 1992, 355, 359-61 ; ALLENBY et al, Proc. Natl. Acad. Sci., 1993, 90, 30-4.

L'activité agoniste RXRs peut être aussi déterminée par le test tel que décrit dans la demande de brevet français n° 95-07301 déposée le 19 juin 1995 par la

demanderesse. Ce test comprend les étapes suivantes : (i) on applique topiquement sur une partie de la peau d'un mammifère une quantité suffisante d'un composé qui est un ligand actif d'au moins un récepteur de la superfamille des récepteurs nucléaires stéroïdiens/thyroïdiens autre qu'un ligand spécifique des récepteurs RXRs et pouvant s'hétérodimériser avec les RXRs tel qu'une molécule agoniste des RARs, (ii) on administre par voie systémique ou topique sur cette même partie de la peau du mammifère avant, pendant ou après l'étape (i) une molécule susceptible de présenter une activité agoniste des RXRs, (iii) on évalue la réponse sur la partie de la peau ainsi traitée du mammifère. Ainsi la réponse à une application topique sur l'oreille d'un mammifère d'une molécule agoniste des RARs qui correspond à une augmentation de l'épaisseur de cette oreille peut être augmentée par l'administration par voie systémique ou topique d'une molécule agoniste des récepteurs RXRs.

L'activité antagoniste RXR α peut être évaluée dans le test de transactivation par détermination de la dose (IC₅₀) qui inhibe de 50% l'activité transactivatrice d'un agoniste sélectif RXR α : l'acide 6-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalen-2-yl)cyclopropyl]nicotinique (CD 3127) selon le protocole suivant :

Les cellules Hela sont co-transfectées avec un vecteur d'expression codant pour RXR α (p565-RXR α) et un plasmide rapporteur contenant l'élément de réponse 1/2 CRBP II cloné en amont du promoteur hétérologue de la thymidine kinase et du gène rapporteur de la chloramphénicolm-acétyl-transférase (CAT). Dix-huit heures après co-transfection les cellules sont traitées avec une concentration fixe du CD 3127 et des concentrations croissantes de la molécule à évaluer. Après vingt-quatre heures de traitement le dosage de l'activité CAT est effectué par ELISA. La concentration fixe de CD3127 utilisée est 10⁻⁸M et correspond à son EC₅₀.

La présente invention a ainsi pour objet à titre de médicament les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus.

Les composés selon l'invention conviennent particulièrement bien dans les domaines de traitement suivants :

1) pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle,

2) pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darrier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal),

3) pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et

notamment toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale ; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne
5 présentant pas de trouble de la kératinisation,

4) pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les
10 papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires,

5) pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène,
15

6) pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies,

7) pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique, ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou
20 actinique,

8) pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou toute autre
25 forme d'atrophie cutanée,

9) pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation, pour prévenir ou pour réparer les vergetures, ou encore pour favoriser la cicatrisation,
30

10) pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acné ou la séborrhée simple,

11) dans le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux,
35

12) dans le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite,

13) dans le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané ou
40 général,

14) dans la prévention ou le traitement de l'alopécie,

15) dans le traitement d'affections dermatologiques ou générales à
45 composante immunologique,

16) dans le traitement d'affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose, l'hypertension, le diabète non-insulino dépendant ainsi que l'obésité,

5 17) dans le traitement de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V..

Dans les domaines thérapeutiques mentionnés ci-dessus, les composés selon l'invention peuvent être avantageusement employés en combinaison avec
10 d'autres composés à activité de type rétinol, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques. Par vitamines D ou leurs dérivés, on entend par exemple les dérivés de la vitamine D₂ ou D₃ et en particulier la 1,25-dihydroxyvitamine D₃. Par anti-
15 radicaux libres, on entend par exemple l' α -tocophérol, la Super Oxyde Dismutase, l'Ubiquinol ou certains chélatants de métaux. Par α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, on entend par exemple les acides lactique, malique, citrique, glycolique, mandélique, tartrique, glycérique ou ascorbique, les dérivés de l'acide salicylique ou leurs sels, amides ou esters. Enfin, par bloqueurs de canaux
20 ioniques, on entend par exemple le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés.

La présente invention a également pour objet des compositions
25 médicamenteuses contenant au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

La présente invention a donc ainsi pour objet une nouvelle composition
30 médicamenteuse destinée notamment au traitement des affections susmentionnées, et qui est caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable et compatible avec le mode d'administration retenu pour cette dernière, au moins un composé de formule (I), l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

35 L'administration des composés selon l'invention peut être effectuée par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire.

Par voie entérale, les médicaments peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de
40 poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou de nanosphères ou de vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou de suspensions pour perfusion ou pour injection.

45 Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,01 mg/kg à 100 mg/Kg en poids corporel, et ceci à raison de 1 à 3 prises.

Par voie topique, les compositions pharmaceutiques à base de composés selon l'invention sont plus particulièrement destinées au traitement de la peau et des muqueuses et peuvent alors se présenter sous forme d'onguents, de crèmes, de laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de solutions, de gels, de
5 sprays, de lotions ou de suspensions. Elles peuvent également se présenter sous forme de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée. Ces compositions par voie topique peuvent par ailleurs se présenter soit sous
10 forme anhydre, soit sous une forme aqueuse, selon l'indication clinique.

Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres.

Ces compositions à usage topique ou oculaire contiennent au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, ou l'un de ses isomères optiques ou
15 géométriques ou encore l'un de ses sels, à une concentration de préférence comprise entre 0,001% et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

Les composés de formule (I) selon l'invention trouvent également une application
20 dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire et notamment pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les aspects néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches, pour prévenir et/ou pour lutter
25 contre le vieillissement photo-induit ou chronologique.

Dans le domaine cosmétique, les composés selon l'invention peuvent par ailleurs être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à activité de type rétinoïde, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des
30 corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques, tous ces différents produits étant tels que définis ci-avant.

La présente invention vise donc également une composition cosmétique qui est
35 caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable et convenant à une application topique, au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus ou l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou l'un de ses sels, cette composition cosmétique pouvant
40 notamment se présenter sous la forme d'une crème, d'un lait, d'une lotion, d'un gel, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques, d'un savon ou d'un shampooing.

La concentration en composé de formule (I) dans les compositions cosmétiques selon l'invention est avantageusement comprise entre 0,001% et 3% en poids par
45 rapport à l'ensemble de la composition.

Les compositions médicamenteuses et cosmétiques selon l'invention peuvent en outre contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou

cosmétiquement actifs ou des combinaisons de ces additifs, et notamment : des agents mouillants; des agents dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azélaïque, l'acide caféïque ou l'acide kojique; des émouillants; des agents hydratants comme le glycérol, le PEG 400, la thiamorpholinone, et ses dérivés ou bien encore l'urée; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine, leurs sels ou leurs dérivés, ou le peroxyde de benzoyle; des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine, la clindamycine et ses esters, les tétracyclines; des agents antifongiques tels que le kétoconazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolidones-3; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés, le Diazoxide (7-chloro 3-méthyl 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde) et le Phénytoïn (5,5-diphényl-imidazolidine 2,4-dione); des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens; des caroténoïdes et, notamment, le β -carotène; des agents anti-psoriatiques tels que l'anthraline et ses dérivés; et enfin les acides eicosa-5,8,11,14-tétraynoïque et eicosa-5,8,11-trynoïque, leurs esters et amides.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque, les agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des antioxydants, tels que l' α -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples d'obtention de composés actifs de formule (I) selon l'invention, ainsi que diverses formulations concrètes à base de tels composés.

30

A. EXEMPLES DE COMPOSES

EXEMPLE 1 :

35 4-(3,5,5,8,8-Pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylsélanyl)-benzoate d'éthyle

(a) 5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-naphtalène-2-disélénide

40 Du tertiobutylolithium 1,7 M dans le pentane (37,4 mmol, 22 ml) est additionnée à une solution de 2-bromo-5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-naphtalène (4,4 g, 15,8 mmol) dans le THF (100 ml) à -78°C en 10 min. Le mélange est agité à 0°C 30 min. Le sélénium (1,33 g, 16,8 mmol) est additionné en 2 fois. Le mélange est agité à 0°C 15 min, puis à température ambiante 30 min. Une solution d'HCl 1N (40 ml) est additionnée, puis le mélange réactionnel est traité par de l'éther éthylique. La phase organique est lavée 2 fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. 10 ml d'éthanol et 50 mg de soude sont additionnés à l'huile obtenue. Le mélange est agité vigoureusement quelques minutes à l'air (qsp tout précipite), puis est

concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le solide obtenu est filtré sur silice (élution heptane) puis cristallisé dans un mélange éthanol / éther.

Solide jaune. Masse : 3,26 g. Rendement : 74%. Tf: 126°C.

5 RMN 1H (CDCl₃) : 1,14 (6H, s), 1,23 (6H, s), 1,61 (4H, s), 2,35 (3H, s), 7,05 (1H Ar, s), 7,55 (1H Ar, s).

(b) 4-(3,5,5,8,8-Pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoate d'éthyle

10 Une solution de 5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-naphtalène-2-disélenide (500 g, 0,89 mmol) et de borohydrure de sodium (68 mg, 1,8 mmol) dans 5 ml d'éthanol est agitée 1 heure à température ambiante. On ajoute, ensuite, du iodobenzoate d'éthyle (440 mg, 1,6 mmol) et du Bis(bipyridine)nickel 2 bromide (10 mg, 0,016 mmol) (Organometallics 1985, 4, 657-661). La solution est chauffée
15 5 minutes à reflux. A température ambiante, elle est diluée par de l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, puis concentrée. Le résidu est purifié par fast plug (éluant: heptane puis éther éthylique).

Solide blanc. Masse: 495 mg. Rendement: 72%. Tf: 104°C.

20 RMN 1H (CDCl₃): 1,22 (6H, s), 1,29 (6H, s), 1,33-1,39 (3H, t), 1,67 (4H, s), 2,32 (3H, s), 4,29-4,38 (2H, q), 7,21-7,26 (3H, c), 7,51 (1H, s), 7,84-7,87 (2H, d).

25 EXEMPLE 2 :

Acide 4-(3,5,5,8,8-Pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoïque

30 De la soude (450 mg, 11,25 mmol) est additionnée à la solution de 4-(3,5,5,8,8-Pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoate d'éthyle (450 mg, 1,04 mmol) dans un mélange de 10 ml de THF, 1 ml de méthanol et 1 ml d'eau. Le milieu réactionnel est chauffé 12 h à reflux. Il est ensuite versé sur un mélange éther éthylique / eau, acidifié à pH 1 par une solution d'acide chlorhydrique concentré et extrait à l'éther éthylique. Après décantation, la phase
35 organique est lavée 2 fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

Poudre blanche. Masse: 371 mg. Rendement: 88%. Tf: 249°C.

40 RMN 1H (CDCl₃): 1,21 (6H, s), 1,29 (6H, s), 1,67 (4H, s), 2,32 (3H, s), 7,21-7,24 (2H, d, J= 6,9 Hz), 7,38 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,85-7,88 (2H, d, J= 8,35 Hz).

EXEMPLE 3 : 6-(3,5,5,8,8-Pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinate d'éthyle

45 De manière analogue à l'exemple 1(b), par réaction de 750 mg (1,33 mmol) de disélenide dans 15 ml d'éthanol avec 102 mg (2,7 mmol) de borohydrure de sodium, 665 mg (2,4 mmol) de 6-iodonicotinate d'éthyle et 15 mg (0,024 mmol) de

Bis (bipyridine) nickel 2 bromide, on obtient 779 mg (75%) du dérivé attendu sous forme d'un solide blanc. Tf: 117°C.

RMN 1H (CDCl₃): 1,25 (6H, s), 1,31 (6H, s), 1,34-1,40 (3H, t), 1,69 (4H, s), 2,37 (3H, s), 4,32-4,40 (2H, q), 6,83-6,87 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,28 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,91-7,96 (1H, dd, J= 6,10 Hz, J'= 2,21 Hz), 8,99-9,00 (1H, d, J= 2,14 Hz).

EXEMPLE 4 : Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-ylselanyl)-nicotinique

De manière analogue à l'exemple 2, par réaction de 750 mg (1,74 mmol) de 6-(3,5,5,8,8-Pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-ylselanyl)-nicotinate d'éthyle avec 700 mg (17,5 mmol) de soude dans un mélange THF / méthanol / eau, on obtient 625 mg (89%) de coton blanc. Tf : 258°C.

RMN 1H (DMSO) : 1,05 (6H, s), 1,11 (6H, s), 1,48 (4H, s), 2,14 (3H, s), 6,79-6,83 (1H, d, J= 8,3 Hz), 7,24 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,83-7,88 (1H, dd, J= 6,03 Hz, J'= 2,3 Hz), 8,69-8,70 (1H, d, J= 2,2 Hz), 13,12 (1H, s).

EXEMPLE 5 : 6-(5,5,8,8-Tetraméthyl-3-propoxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-ylselanyl)-nicotinate d'éthyle

(a) 1,1,4,4-tetraméthyl-7-propoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-6-disélenide

De manière analogue à l'exemple 1(a), par réaction de 6 g (18,5 mmol) de 6-bromo-1,1,4,4-tetraméthyl-7-propoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène avec du tertioButyllithium 1,7 M dans le pentane et du Sélénium dans 20 ml de THF, on obtient 3,2 g du dérivé sélénié attendu sous forme d'un solide jaune. Tf: 92-98°C. RMN 1H (CDCl₃): 1,05-1,10 (6H, m), 1,25 (9H, m), 1,55-1,66 (4H, m), 1,86 (2H, sext), 3,98 (2H, t), 6,67 (1H, s), 7,42 (1H, s).

(b) 6-(5,5,8,8-Tetraméthyl-3-propoxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-ylselanyl)-nicotinate d'éthyle

De manière analogue à l'exemple 1(b), par réaction de 850 mg (1,31 mmol) de disélenide dans 85 ml d'éthanol avec 120 mg (2,62 mmol) de borohydrure de sodium, 581 mg (2,1 mmol) de 6-iodonicotinate d'éthyle et 20 mg (0,032 mmol) de Bis (bipyridine) nickel 2 bromide, on obtient 610 mg (61%) du composé attendu sous forme de cristaux blancs. Tf: 110-12°C.

RMN 1H (CDCl₃): 0,81-0,87 (3H, t), 1,24 (6H, s), 1,31 (6H, s), 1,35-1,41 (3H, t), 1,57-1,65 (2H, m), 1,69 (4H, s), 3,87-3,92 (2H, t), 4,32-4,41 (2H, q), 6,66 (1H, s), 7,00-7,03 (1H, d, J= 8,3 Hz), 7,59 (1H, s), 7,91-7,95 (1H, dd, J= 6,2 Hz, J'= 2,1 Hz), 8,98-8,99 (1H, d, J= 1,7 Hz).

B. EXEMPLES DE FORMULATION

1) VOIE ORALE

(a) On prépare la composition suivante sous la forme d'un comprimé de 0,8 g

	Composé de l'exemple 3	0,005 g
	Amidon prégélatinisé	0,265 g
	Cellulose microcristalline	0,300 g
	Lactose	0,200 g
5	Stéarate de magnésium	0,030 g

Pour le traitement de l'acné, on administrera à un individu adulte 1 à 3 comprimés par jour pendant 3 à 6 mois selon la gravité du cas traité.

(b) On prépare une suspension buvable, destinée à être conditionnée en ampoules de 5 ml

	Composé de l'exemple 2	0,050 g
	Glycérine	0,500 g
	Sorbitol à 70 %	0,500 g
	Saccharinate de sodium	0,010 g
15	Parahydroxybenzoate de méthyle	0,040 g
	Arôme	q.s.
	Eau purifiée	q.s.p. 5 ml

Pour le traitement de l'acné, on administrera à un individu adulte 1 ampoule par jour pendant 3 mois selon la gravité du cas traité.

(c) On prépare la formulation suivante destinée à être conditionnée en gélules :

	Composé de l'exemple 5	0,025 g
	Amidon de maïs	0,060 g
	Lactose q.s.p.	0,300 g

25 Les gélules utilisées sont constituées de gélatine, d'oxyde de titane et d'un conservateur.

Dans le traitement du psoriasis, on administrera à un individu adulte, 1 gélule par jour pendant 30 jours.

30

2) VOIE TOPIQUE

(a) On prépare la crème Eau-dans-Huile non ionique suivante :

35	Composé de l'exemple 1	0,100 g
	Mélange d'alcools de lanoline émulsifs, de cires et d'huiles raffinés, vendu par la Société BDF sous la dénomination "Eucérine anhydre"	39,900 g
40	Parahydroxybenzoate de méthyle	0,075 g
	Parahydroxybenzoate de propyle	0,075 g
	Eau déminéralisée stérile q.s.p.	100,000 g

Cette crème sera appliquée sur une peau psoriatique 1 à 2 fois par jour pendant 30 jours.

45

(b) On prépare un gel en réalisant la formulation suivante :

	Composé de l'exemple 5	0,050 g
	Erythromycine base	4,000 g

	Butylhydroxytoluène	0,050 g
	Hydroxypropylcellulose vendue par la société Hercules sous le nom de "KLUCEL HF"	2,000 g
5	Ethanol (à 95°) q.s.p.....	100,000 g

Ce gel sera appliqué sur une peau atteinte de dermatose ou une peau acnéique 1 à 3 fois par jour pendant 6 à 12 semaines selon la gravité du cas traité.

- (c) On prépare une lotion antiséborrhéique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

	Composé de l'exemple 4	0,030 g
	Propylène glycol	5,000 g
	Butylhydroxytoluène	0,100 g
	Ethanol (à 95°) q.s.p.....	100,000 g

15

Cette lotion sera appliquée deux fois par jour sur un cuir chevelu séborrhéique et on constate une amélioration significative dans un délai compris entre 2 et 6 semaines.

- (d) On prépare une composition cosmétique contre les effets néfastes du soleil en procédant au mélange des ingrédients suivants :

	Composé de l'exemple 1	1,000 g
	Benzylidène camphre	4,000 g
	Triglycérides d'acides gras	31,000 g
25	Monostéarate de glycérol	6,000 g
	Acide stéarique	2,000 g
	Alcool cétylique	1,200 g
	Lanoline	4,000 g
	Conservateurs	0,300 g
30	Propylène glycol	2,000 g
	Triéthanolamine	0,500 g
	Parfum	0,400 g
	Eau déminéralisée q.s.p.....	100,000 g

- 35 Cette composition sera appliquée quotidiennement, elle permet de lutter contre le vieillissement photo-induit.

- (e) On prépare la crème Huile dans l'Eau non ionique suivante :

	Composé de l'exemple 2	0,500 g
40	Vitamine D3	0,020 g
	Alcool cétylique	4,000 g
	Monostéarate de glycérol	2,500 g
	Stéarate de PEG 50	2,500 g
	Beurre de Karité	9,200 g
45	Propylène glycol	2,000 g
	Parahydroxybenzoate de méthyle	0,075 g
	Parahydroxybenzoate de propyle	0,075 g
	Eau déminéralisée stérile q.s.p.	100,000 g

Cette crème sera appliquée sur une peau psoriatique 1 à 2 fois par jour pendant 30 Jours.

- 5 (f) On prépare un gel topique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

	Composé de l'exemple 4	0,050 g
	Ethanol	43,000 g
	α -tocophérol	0,050 g
10	Polymère carboxyvinylique vendu sous la dénomination "Carbopol 941" par la société "Goodrich"	0,500 g
	Triéthanolamine en solution aqueuse à 20 % en poids.....	3,800 g
15	Eau	9,300 g
	Propylène glycol qsp	100,000 g

Ce gel sera appliqué dans le traitement de l'acné 1 à 3 fois par jour pendant 6 à 12 semaines selon la gravité du cas traité.

- 20 (g) On prépare une lotion capillaire anti-chute et pour la repousse des cheveux en procédant au mélange des ingrédients suivants :

	Composé de l'exemple 2	0,05 g
	Composé vendu sous la dénomination "Minoxidil"	1,00 g
25	Propylène glycol	20,00g
	Ethanol	34,92 g
	Polyéthylèneglycol (masse moléculaire = 400)	40,00 g
30	Butylhydroxyanisole	0,01 g
	Butylhydroxytoluène	0,02 g
	Eau qsp	100,00 g

- 35 On appliquera cette lotion 2 fois par jour pendant 3 mois sur un cuir chevelu ayant subi une chute de cheveu importante.

- (h) On prépare une crème anti-acnéique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

	Composé de l'exemple 3	0,050 g
40	Acide rétinoïque	0,010 g
	Mélange de stéarates de glycérol et de polyéthylène glycol (75 moles) vendu sous le nom de "Gelot 64" par la société "GATTEFOSSE"	15,000 g
45	Huile de noyau polyoxyéthylénée à 6 moles d'oxyde d'éthylène vendue sous le nom de "Labrafil M2130 CS" par la société "GATTEFOSSE"	8,000 g
	Perhydrosqualène	10,000 g
	Conservateurs.....	qs

Polyéthylèneglycol (masse moléculaire = 400)	8,000 g
Sel disodique de l'acide éthylène-diamine tétracétique	0,050 g
Eau purifiée qsp	100,000g

- 5 Cette crème sera appliquée sur une peau atteinte de dermatose ou une peau acnéique 1 à 3 fois par jour pendant 6 à 12 semaines.

(i) On prépare une crème huile dans l'eau en réalisant la formulation suivante :

10	Composé de l'exemple 5	0,020 g
	17-valérate de bétaméthasone	0,050 g
	S-carboxyméthyl cystéine	3,000 g
	Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles d'oxyde d'éthylène)	
15	vendu sous le nom de "Myrj 52" par la société "ATLAS"	4,000 g
	Monolaurate de sorbitan, polyoxyéthylène à 20 moles	
	d'oxyde d'éthylène vendu sous le nom de "Tween 20"	
	par la société "ATLAS"	1,800 g
	Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu	
20	sous la dénomination de "Géléol" par la société	
	"GATTEFOSSE"	4,200 g
	Propylène glycol	10,000 g
	Butylhydroxyanisole	0,010 g
	Butylhydroxytoluène	0,020 g
25	Alcool cétostéarylique	6,200 g
	Conservateurs	q.s.
	Perhydrosqualène	18,000 g
	Mélange de triglycérides caprylique-caprique	
	vendu sous la dénomination de "Miglyol 812"	
30	par la société "DYNAMIT NOBEL"	4,000 g
	Triéthanolamine (99 % en poids)	2,500 g
	Eau q.s.p.	100,000g

- 35 Cette crème sera appliquée 2 fois par jour sur une peau atteinte de dermatose pendant 30 jours.

(j) On prépare la crème de type huile dans l'eau suivante :

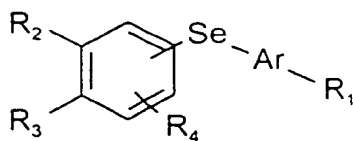
	Acide lactique	5,000 g
40	Composé de l'exemple 1	0,020 g
	Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles d'oxyde d'éthylène)	
	vendu sous le nom de "Myrj 52" par la société "ATLAS"	4,000 g
	Monolaurate de sorbitan, polyoxyéthylène à 20 moles d'oxyde	
	d'éthylène vendu sous le nom de Tween 20" par la société	
45	"ATLAS"	1,800 g
	Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu sous la	
	dénomination de "Geleol" par la société "GATTEFOSSE" ..	4,200 g
	Propylène glycol	10,000 g

	Butylhydroxyanisole	0,010 g
	Butylhydroxytoluène	0,020 g
	Alcool céstéarylique	6,200 g
	Conservateurs	q.s.
5	Perhydrosqualène	18,000 g
	Mélange de triglycérides caprylique-caprique vendu sous la dénomination de "Miglyol 812" par la société "DYNAMIT NOBEL"	4,000 g
	Eau	q.s.p
10	100,000g

Cette crème sera appliquée 1 fois par jour, elle aide à lutter contre le vieillissement qu'il soit photo-induit ou chronologique.

REVENDICATIONS

1/ Composés, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale (I)
 5 suivante :



(I)

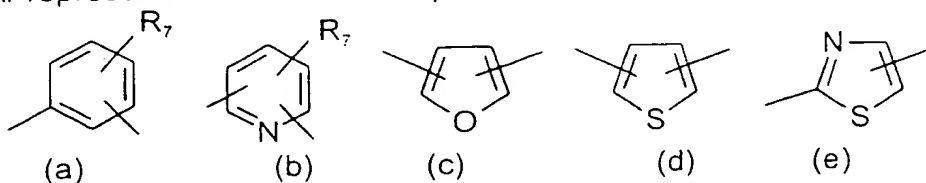
10

dans laquelle :

- R_1 représente :
 (i) le radical $-CH_3$
 (ii) le radical $-CH_2-O-R_5$
 15 (iii) le radical $-COR_6$

R_5 et R_6 ayant les significations données ci-après,

20 - Ar représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (a)-(e) suivantes :



R_7 ayant la signification donnée ci-après,

25

- R_2 et R_3 identiques ou différents indépendamment représentent un radical choisi parmi :

- (i) un atome d'hydrogène,
 (ii) un radical choisi parmi les radicaux tertibutyle, 1-méthylcyclohexyl, ou
 30 1-Adamantyl,
 (iii) un radical $-OR_8$, R_8 ayant la signification donnée ci-après,
 (iv) un radical polyéther,

étant entendu qu'au moins un des radicaux R_2 ou R_3 représentent un radical (ii),

35

- R_2 et R_3 pris ensemble peuvent former avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyles et / ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

40

- R_4 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle inférieur, un radical OR_9 , un radical polyéther, ou un radical COR_{10} ,

R_9 et R_{10} ayant les significations données ci-après,

- R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, ou un radical COR_{11}

R_{11} ayant la signification donnée ci-après,

5

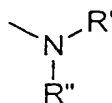
- R_6 représente un radical choisi parmi :

- (i) un atome d'hydrogène,
- (ii) un radical alkyle inférieur,
- (iii) un radical OR_{12}

10

R_{12} ayant la signification donnée ci-après,

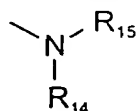
(iv) un radical de formule



R' et R'' ayant les significations données ci-après,

15

- R_7 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle inférieur, un radical nitro, un radical OR_{13} , un radical polyéther ou un radical



R_{13} , R_{14} , R_{15} ayant les significations données ci-après,

20

- R_8 et R_9 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical aryle éventuellement substitué, un radical aralkyle éventuellement substitué, un radical monohydroxyalkyle ou polyhydroxyalkyle ou un radical acyle inférieur,

25

- R_{10} et R_{11} , identiques ou différents, représentent un radical alkyle inférieur,

- R_{12} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical aryle ou aralkyle éventuellement substitué, un radical monohydroxyalkyle ou un radical polyhydroxyalkyle,

30

- R' et R'' , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical aryle éventuellement substitué, ou un reste d'acide aminé,

35

ou encore R' et R'' pris ensemble peuvent former avec l'atome d'azote un hétérocycle,

- R_{13} représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle inférieur,

40

- R_{14} et R_{15} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle inférieur,

et les isomères optiques et géométriques desdits composés de formule (I) ainsi que leurs sels.

- 5 2/ Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils se présentent sous forme de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, de zinc, d'une amine organique ou d'un acide minéral ou organique.
- 10 3/ Composés selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisés par le fait que les radicaux alkyles inférieurs sont choisis parmi les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, ou tertibutyle.
- 15 4/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux monohydroxyalkyles correspondent à des radicaux présentant 2 ou 3 atomes de carbone, notamment un radical 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.
- 20 5/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux polyhydroxyalkyles sont choisis parmi les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.
- 25 6/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux aryles correspondent à un radical phényle, éventuellement substitué par au moins un halogène, un hydroxyle, ou une fonction nitro.
- 30 7/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux aralkyles sont choisis parmi le radical benzyle ou phénéthyle éventuellement substitués par au moins un halogène, un hydroxyle, une fonction nitro.
- 35 8/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux acyles inférieurs sont choisis parmi le radical acétyle ou le radical propionyle.
- 40 9/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux polyéthers sont choisis parmi les radicaux méthoxyméthyl éther, méthoxyéthoxyméthyl éther ou méthylthiométhyl éther.
- 45

10/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes d'acide sont choisis dans le groupe constitué par les restes dérivant de la lysine, de la glycine ou de l'acide aspartique.

5

11/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux hétérocycliques sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitués en position 4 par un radical alkyle en C₁-C₆ ou par un mono- ou polyhydroxyalkyle.

10

12/ Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils sont pris, seuls ou en mélanges, dans le groupe constitué par :

15

4-(3,5,5,8,8-Pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalène-2-ylselanyl)-benzoate d'éthyle,

20

Acide 4-(3,5,5,8,8-Pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalène-2-ylselanyl)-benzoïque,

6-(3,5,5,8,8-Pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalène-2-ylselanyl)-nicotinate d'éthyle,

25

Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalène-2-ylselanyl)-nicotinique,

30

6-(5,5,8,8-Tetraméthyl-3-propoxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalène-2-ylselanyl)-nicotinate d'éthyle,

13/ Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils présentent l'une au moins l'une des, et de préférence toutes les, caractéristiques suivantes :

35

- R₁ représente un radical COR₆

- Ar représente un radical de formule (a) ou (b)

- R₂ ou R₃ représentent un radical adamantyle ou R₂ et R₃ pris ensemble forment avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et / ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre.

40

14/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes pour une utilisation comme médicament.

45

15/ Composés selon la revendication 14 pour une utilisation comme médicament destiné au traitement des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle; pour

50

traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal); pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la

5 kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et, notamment, toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne

10 présentant pas de trouble de la kératinisation; pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que les verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas

15 des épithélioma baso et spinocellulaires; pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène; pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies; pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou

20 toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique; pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou tout autre forme d'atrophie cutanée, pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir ou réparer les vergetures; pour favoriser la cicatrisation, pour lutter contre les

25 troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acné ou la séborrhée simple; pour le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux, plus particulièrement les leucémies promyélocytaires; pour le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite, pour le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général; pour la prévention ou

30 le traitement de l'alopecie; pour le traitement d'affections dermatologiques à composante immunitaire; pour le traitement d'affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose, l'hypertension, le diabète non-insulino dépendant ainsi que l'obésité, pour le traitement de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V..

35 16/ Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 13.

40 17 Composition selon la revendication 16, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des revendications 1 à 13 est comprise entre 0,001 % et 5 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

45 18/ Composition cosmétique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 13.

19/ Composition selon la revendication 18, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des revendications 1 à 13 est comprise entre 0,001 % et 3 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

5

20/ Utilisation d'une composition cosmétique telle que définie à l'une des revendications 18 ou 19 pour l'hygiène corporelle ou capillaire.

- Acide 4-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoïque,
6-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinate d'éthyle,
- 5 Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-ylselanyl)-nicotinique,
6-(5,5,8,8-Tetramethyl-3-propoxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinate d'éthyle,
- 10 La présente invention a également pour objet les procédés de préparations des composés de formule (I), en particulier selon le schéma réactionnel donné à la figure 1.
- 15 Les dérivés de formule (I) peuvent être obtenus (FIG. 1) par une suite de réactions comprenant, l'action d'une base lithiée telle que le tBuLi sur le produit (2) dans un solvant comme le THF, suivie de l'addition de sélénium et de la formation du dimère par oxydation en milieu basique (EtOH, NaOH). Le produit (3) obtenu est soumis à l'action du borohydrure de sodium dans un solvant comme l'éthanol puis couplé avec un iodoaryle en présence d'un catalyseur au
- 20 nickel.
- Lorsque R₁ représente le radical COOH, les composés sont préparés en protégeant R₁ par un groupe protecteur de type alkyle. La saponification de la fonction ester en présence d'une base, telle l'hydroxyde de sodium ou de lithium
- 25 dans un solvant alcoolique ou dans le THF conduit aux acides correspondants.
- Lorsque R₁ représente un radical alcool, les composés peuvent être obtenus à partir de l'acide par réduction en présence d'hydruure comme l'hydruure de bore. L'alcool peut être éthérifié selon les méthode classiques.
- 30 Lorsque R₁ représente un radical aldéhyde, les composés peuvent être obtenus par oxydation des alcools correspondants par action d'oxyde de manganèse ou de pyridinium dichromate.
- 35 Lorsque R₁ représente un radical amide, les composés peuvent être obtenus par transformation de l'acide en chlorure d'acide puis par réaction avec une amine appropriée.
- 40 Ces composés se lient aux récepteurs RXRs, les uns possédant une activité agoniste, les autres une activité antagoniste.
- Les propriétés de fixation et de transactivation comme agoniste aux récepteurs RXRs peuvent être déterminées par des méthodes connues dans l'art, comme par exemple : LEVIN et al, Nature 1992, 355, 359-61 ; ALLENBY et al, Proc. Natl.
- 45 Acad. Sci., 1993, 90, 30-4.
- L'activité agoniste RXRs peut être aussi déterminée par le test tel que décrit dans la demande de brevet français n° 95-07301 déposée le 19 juin 1995 par la

notamment toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale ; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation,

4) pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires,

5) pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène,

6) pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies,

7) pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique, ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique,

8) pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou toute autre forme d'atrophie cutanée,

9) pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation, pour prévenir ou pour réparer les vergetures, ou encore pour favoriser la cicatrisation,

10) pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acné ou la séborrhée simple,

11) dans le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux, plus particulièrement les leucémies promyélocyaires,

12) dans le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite,

13) dans le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général,

14) dans la prévention ou le traitement de l'alopecie,

15) dans le traitement d'affections dermatologiques ou générales à composante immunologique,

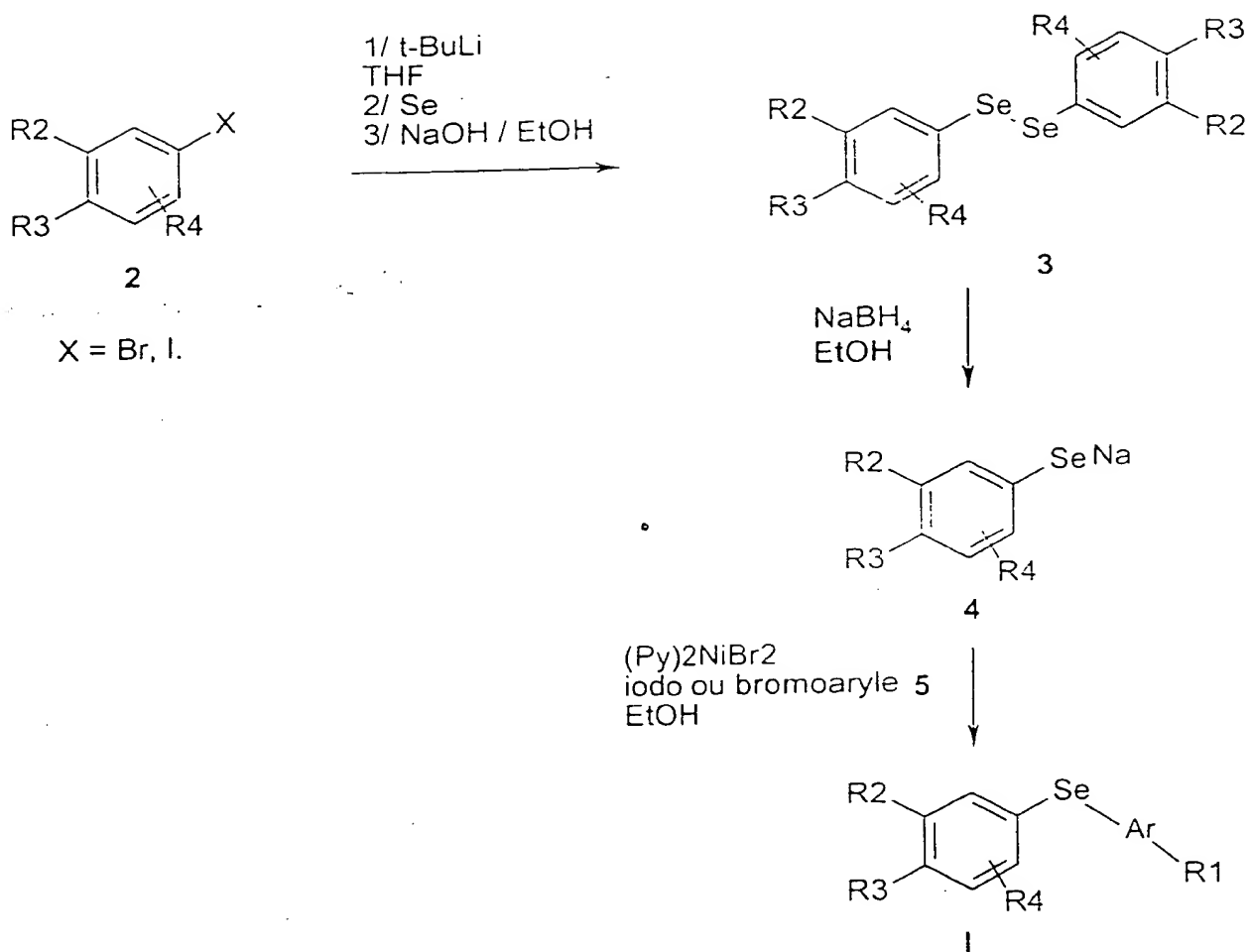


FIGURE 1



THIS PAGE BLANK (USPTO)